

Functional morphofogy of the pars intermedia
of the rat hypophysis as revealed with the
electron microscope. (**電子顕微鏡によるシロネズ
ミ下垂体中間部の機能的形態学的研究**)

著者	小林 靖夫
号	178
発行年	1967
URL	http://hdl.handle.net/10097/23360

氏名・（本籍）	こ はやし けい 夫 小 林 靖 夫
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	理 第 1 7 8 号
学位授与年月日	昭和 4 2 年 1 1 月 1 5 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭和 3 6 年 3 月 東北大学大学院理科研究科 （修士課程）生物学専攻修了
学 位 論 文 題 目	Functional morphofogy of the pars intermedia of the rat hypophysis as revealed with the electron microscope. （電子顕微鏡によるシロネズミ下垂体中間部の 機能的形態学的研究） （主査）
論 文 審 査 委 員	教 授 元 村 勲 教 授 青 木 廉 教 授 加 藤 陸奥雄

論 文 目 次

序	論
観	察
I	正常シロネズミ下垂体中間部腺細胞の微細構造
II	絶水後のシロネズミ下垂体中間部腺細胞の変化
III	シロネズミ下垂体—副腎系と中間部との相関
IV	シロネズミ下垂体中間部に対する副腎皮質ホルモン（デキカメサゾン）の影響
要	約

論 文 内 容 要 旨

カエルのオタマジヤクシで下垂体を摘出すると体色が白くなることがATWELL (1919) によって始めて見出されて以来、下等脊椎動物の皮膚の色を変える下垂体ホルモンについて多くの研究がなされ、この有効物質であるM S H (melanocyte stimulating hormone メラニン細胞刺激ホルモン) の産生部位が下垂体中間部であることが明らかにされた。しかし体色変化を起さない哺乳類の下垂体中間部については、その機能が全く解明されていない。哺乳類下垂体中間部の実験的研究は極めて少く、水分代謝等に関する2、3の報告があるに過ぎない。本研究は種々の実験条件下においてシロネズミ下垂体中間部に起る形態学的変化を電子顕微鏡的に観察し、その機能の解明に努めた。

観 察

I 正常シロネズミ下垂体中間部腺細胞の微細構造

下垂体中間部腺細胞は多くの明調細胞と極く少数の暗調細胞とに分けられる。

a) 明調細胞

明調細胞は更に2型に分けられる。第I型明調細胞は中間部腺細胞の大多数をしめ、比較的大型の卵円形または角張つた形をしており、細胞質に富み、核小体を含む核が偏在している。ゴルジ装置は良く発達し、その近くには電子密度の高い少数の分泌顆粒がみられる。オスミウム単独固定では電子密度の低い小胞(250 - 350 m μ)が非常に多く存在するが、グルタルアルデヒドとオスミウムの二重固定では小胞内に少量の線維性構造がみられる。小胞体は一般に細長く短く、一部粗面、一部滑面を呈するものが多い。糸粒体は円形または卵円形で比較的电子密度の高い基質を持つ。まれに多小胞体、リソゾームを有する細胞がある。第II型の明調細胞は数が少く、80 - 100 m μ の分泌顆粒を含む細胞であるが、細胞器官の特徴は上記第I型明調細胞と大差がない。

b) 暗調細胞

暗調細胞は小型で不規則形をしており、細胞質、核ともに暗調を呈し、正常動物では数が少ない。細胞質中には発達の悪い粗面小胞体、糸粒体および少数の小胞が散在する。

II 絶水後のシロネズミ下垂体中間部腺細胞微細構造の変化

絶水後6 - 24時間で腺細胞(以下第I型の明調腺細胞を指す)内には多くの電子密度の高い分泌顆粒がゴルジ装置の近辺だけでなく、一般細胞質中にも分散するようになり、正常動物にみられた電子密度の低い小胞は非常に減少する。絶水後3 - 5日では分泌顆粒は細胞質中に多く存

在するが、それぞれの電子密度は高いものから低いものまで種々の程度を示す。

下垂体後葉の神経分泌顆粒は絶水後 6-24 時間では空胞状のものから内容の多少残っているものまで種々の段階を示すが、絶水後 3-5 日では神経分泌顆粒は完全に消失している。中間部腺細胞の形態的变化が神経葉の形態的变化に平行して起ることは、解剖学的にも両者が密接していることと考えあわせて中間部の機能が後葉ホルモンによつて支配されている可能性を示すものである。

Ⅲ シロネズミ下垂体-副腎系と中間部との相関

a) ホルマリン注射による刺激

ホルマリン (4%, 2 cc) 注射 5-15 分後に中間部腺細胞は電子密度の高い分泌顆粒が良く発達したゴルジ装置の近辺だけでなく、細胞周辺にもみられるようになる。30-60 分後に分泌顆粒は種々の電子密度を有するようになり、それ以後次第に正常状態に復帰する。この事はホルマリン刺激により中間部細胞の機能が促進され、分泌物の合成および放出が盛んになったことを示す。

b) 両側副腎摘出後の下垂体中間部の変化

副腎摘出 1 日後の中間部腺細胞は有意の変化を示さないが、3-5 日後には正常動物にみられた 250-350 m μ の小胞は消失し、代りに 200-300 m μ 程度の中等度の電子密度を有する小胞が多くなる。ゴルジ装置は良く発達し、形成途中の顆粒もみられる。術後 7 日では中等度の電子密度を持つ小胞が細胞質中に充満し、ゴルジ装置は貧弱になり、糸粒体や粗面小胞体は数を減ずる。またこの時期には不整形小型の暗調細胞がしばしばみられ、細胞質中には明るい小胞を含む。副腎摘出後の中間部腺細胞の形態学的変化は、中間部と副腎との間に機能的関連が存在することを暗示するものである。

Ⅳ シロネズミ下垂体中間部に対する副腎皮質ホルモン (デキサメサゾン) の影響

下垂体中間部が副腎と機能的に何らかの関連を持つとすれば、副腎皮質ホルモン (デキサメサゾン) 投与により中間部にどのような形態的变化を起すか興味ある問題である。

なおデキサメサゾンはシロネズミ下垂体からの ACTH (adrenocorticotrophic hormone, 副腎皮質刺激ホルモン) の放出を抑制することが知られている。

a) 正常シロネズミに対するデキサメサゾン 1 回注射の影響

中間部腺細胞はデキサメサゾン注射 3 時間後 (グルタルアルデヒド-オスミウム二重固定) に例外なく電子密度の高い分泌顆粒 (200-300 m μ) を細胞質中に持つようになる。すなわち

デキサメサゾンの少量（200 μg / 100 g BW）で腺細胞の分泌顆粒内容は放出が抑えられ、グルタルアルデヒドとオスミウムの二重固定により暗調顆粒として出現するものと考えられる。デキサメサゾンを投与してもオスミウム固定だけでは明調小胞として出現することから、これら暗調顆粒の内容はグルタルアルデヒドによつて固定される蛋白性のものと推定される。

デキサメサゾンの効果は少なくとも 24 時間持続するが、その後時間と共に明調小胞が増加し、3 週後には正常状態に戻る。

b) 正常シロネズミに対するデキサメサゾン反復注射の影響

デキサメサゾン連日 5 日間投与では中間部腺細胞には有意の変化が認められない。7 日間投与で始めて変化が現われ、拡張した粗面小胞体が出現し、隣接細胞間の結合がゆるやかになり、細胞間隙には細胞質突起がみられるようになる。10 日間投与では全ての腺細胞が退行変性的変化を起し、核および細胞は萎縮して不整形を呈し、大きな空胞状の細胞間隙が現われる。細胞基質も電子密度を増し、暗調顆粒や細胞器官も圧迫されているようにみえる。これはおそらく過剰の副腎皮質ホルモンが下垂体-副腎系のホルモンの不均衡をもたらし、中間部腺細胞の機能を低下させたために起きた変化と考えられる。

c) 両側副腎摘出シロネズミに対するデキサメサゾンの影響

副腎摘出シロネズミに術後 6 時間目にデキサメサゾンを投与し、術後 24 時間目に屠殺した動物では、中間部腺細胞の細胞質中には多くの電子密度の低い明調小胞が含まれており、ゴルジ装置の近辺にのみ少数の暗調顆粒が出現する。デキサメサゾン投与と二重固定にもかかわらず、ほとんど全てが明調小胞として出現したことは、副腎摘出手術の刺激により顆粒内容がデキサメサゾン投与前に既に放出されてしまつたためと思われる。

副腎摘出後 3 - 7 日の動物では（以下副腎摘出実験群は全て屠殺 24 時間前にデキサメサゾン注射）中間部腺細胞内に漸次電子密度の高い暗調顆粒が増加し、術後 10-14 日ではほとんど全てが電子密度の高い暗調顆粒として出現する。術後 28 日では細胞は容積を増し、暗調顆粒と明調小胞が混在するようになり、ゴルジ装置は良く発達して形成途中の顆粒も多くみられる。この時期には中間部細胞の機能が合成、放出ともに高まつたことを示す。他方、生理学的データによれば、副腎摘出後の下垂体 ACTH 含量は術後減少するが、7 日目頃から増加し正常値を越え、20 日から 30 日目にかけて高い水準を保つ。また血中 ACTH 濃度も術後 3 - 4 週目に最高に達する。副腎摘出後の形態的变化は生理学的データともほぼ一致し、中間部腺細胞が ACTH に関係の深いホルモンを産出する可能性を暗示する。

d) 開腹手術刺激に対するデキサメサゾンの影響

デキサメサゾンは ACTH の放出を抑制するが、開腹刺激により抑制効果が減少するという報告がある。手術前 24 時間にあらかじめデキサメサゾンを注射したシロネズミに開腹刺激を与

えると、2.5 - 60分後までは中間部腺細胞の顆粒は半数以上が暗調顆粒、残りは明調小胞として出現する。術後1日ではこの関係が逆転して明調小胞の方が多くなり、術後3日ではゴルジ装置近辺を除き全て明調小胞となる。

要 約

後葉ホルモンを放出させる絶水条件下で、シロネズミ中間部腺細胞が形態学的に変化を示したことは、中間部の機能が後葉ホルモン（副腎皮質刺激ホルモン放出因子活性がある）の支配を受けていることを暗示するものであり、またホルマリン刺激および副腎摘出により中間部腺細胞が顕著な形態学的変化を示したことは中間部と副腎との間に機能的に密接な関係が存在することを示すものである。

さらに下垂体からのACTH放出を抑制するデキサメサゾンによつて中間部腺細胞の分泌顆粒内物質の放出が抑制されること、デキサメサゾンの多量の蓄積効果により腺細胞に退行変性を惹起すること、開腹刺激がデキサメサゾンの効果を低下せしめること、副腎摘出後の分泌顆粒の電子密度の変化が下垂体および血中ACTH含量の変化に一致すること等の結果は、今まで不明であつた哺乳類中間部の機能に関して次のような新しい2つの可能性を提起する。すなわち、中間部腺細胞は(1) 生理学的にACTHに類似した作用をもつホルモンを産生する。(2) ACTHの前駆物質を産生し、ACTH産生を左右する各種実験条件下で二次的に変化を起す。

第2の可能性については、シロネズミ下垂体にもMSHが存在し、 α -MSHのアミノ酸配列がそつくりそのままACTHに組込まれていること、および α -MSHに近似したアミノ酸構成をもつ α -CRF (α -corticotropin releasing factor, 副腎皮質刺激ホルモン放出因子) がACTHの前駆物質と考えられていることからその蓋然性が濃厚である。

参 考 論 文

- 1) Kurosumi, K., Y. Kobayashi and S. Sato :
Concentric lamellar arrangement of smooth-surfaced endoplasmic reticulum
found in some gland cells.
Arch. histol. jap. 23, 113-122, 1962.
- 2) 黒住一昌, 小林靖夫 :
分泌とゴルジ装置, 細胞化学シンポジウム, 13, 309-328, 1963.
- 3) Kurosumi, K., Y. Kobayashi and A. Watanabe :
Light - and electron microscope studies on the anterior pituitary
(Übergangsteil of STENDELL) of the carp (Cyprinus carpio LINNÉ).
Arch. histol. jap. 23, 489-515, 1963.
- 4) Kurosumi, K., T. Matsuzawa, Y. Kobayashi and S. Sato :
On the relationship between the release of neurosecretory substance and lipid
granules of pituicytes in the rat neurohypophysis. Gunma Symp. Endocr.
1, 87-118, 1964.
- 5) Kurosumi, K. and Y. Kobayashi :
Corticotrophs in the anterior pituitary glands of normal and adrenalectomized
rats as revealed by electron microscopy. Endocrinology, 78, 745-758, 1966 .
- 6) Kobayashi, Y. and L. Herman :
Effect of hibernation upon the fine structure of the bat adenohypophysis.
Sixth International Congress for Electron Microscopy (Kyoto), 537-538, 1966.

論文審査結果の要旨

小林靖夫提出の論文はシロネズミの脳下垂体中間部の機能と形態との関係を種々の実験的条件において研究し、脳下垂体後葉、中間部、副腎の関係を明らかにしたものである。両生類では下垂体を取り除くと体色が白くなることが知られて以来、その有効成分であるメラニン細胞刺激ホルモンの産出部が下垂体中間部であることが明らかにされた。

小林は体色変化をおこさないシロネズミを種々の実験的条件の下におき、下垂体中間部の形態変化を電顕によって観察し、その機能の研究を行なった。まず、正常のシロネズミの下垂体中間部の構造を詳細に研究し、それを構成するのは明調細胞、暗調細胞、のう胞細胞、縁辺層であるが、主な腺細胞は電子密度の高い、或いは低い多数の分泌顆粒を含む明調細胞であることを確かめ、これに分布する神経線維が腺細胞とシナプスを形成することをみた。

実験的条件では、ホルマリン注射または後葉ホルモンを放出させる絶水が、シロネズミの中間部腺細胞を刺激することから、中間部は後葉の支配を受けていること、また同じく後葉ホルモンを放出させる副腎摘出によって中間部腺細胞に変化がおこることから、中間部と副腎との関連があることを推定した。

副腎と中間部との関係を明らかにするためには下垂体からの副腎皮質刺激ホルモンの放出を抑制する副腎皮質ホルモン、デキサメサゾンの注射を行なった。その結果、中間部腺細胞からの分泌が抑えられて細胞内にたまる。反復注射では次第に細胞が退化現象をおこす。これは副腎皮質ホルモンが、中間部の分泌抑制に働くことを示す。副腎を摘出すると中間部の分泌物は間もなく放出されてしまうが、これに副腎皮質ホルモンを与えると、前述の通り放出が抑えられる結果、分泌顆粒は細胞内に蓄積するし、細胞の分泌活動も高まる。小林のこの観察と副腎摘出後の下垂体の副腎皮質刺激ホルモンの含量の変化とが一致することから、中間部の腺細胞が副腎皮質刺激ホルモン類似のホルモンを生産する可能性があることを述べている。また開復手術前デキサメサゾン注射では開復手術の影響を抑え、のちに放出がおこることを見ている。これらの結果から今まで不明であった哺乳類の脳下垂体中間部の機能は、中間部が後葉の支配を受け、生理的に副腎刺激ホルモン類似のホルモンを産生すること、にあると結論している。この研究は従来不明であった哺乳類下垂体中間部の機能を明らかにしたものであって、内分泌学上興味ある研究である。

よって審査員は理学博士の学位論文として合格と認めた。